

Estudo de Investigação Médica  
Mestrado Integrado em Medicina

# **HIPERTERMIA MALIGNA: ESTUDO DA CASUÍSTICA EM PORTUGAL**

Catarina Rodrigues e Silva

**Orientador**

**Dr. António Marques, Assistente Graduado Sénior de Anestesiologia e Professor  
Associado Convidado no ICBAS**

Porto, 2016

## Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Abreviaturas .....	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos.....	8
Resultados.....	10
Discussão .....	13
Conclusão.....	18
Referências .....	19
Agradecimentos.....	22
Anexo I .....	23
Anexo II .....	26
Anexo III .....	28
Anexo IV .....	29
Anexo V .....	30
Anexo VI.....	34

## Resumo

### *Introdução*

O tema deste estudo surge após a constatação da inexistência de dados sobre a Hipertermia Maligna em Portugal. Apesar de rara, não deve ser subestimada pois pode ser fatal, na ausência de medidas efetivas, com impacto direto no prognóstico. É importante perceber se os Serviços de Anestesiologia nacionais estão preparados para uma boa gestão das manifestações clínicas e das suas complicações.

A suscetibilidade para a Hipertermia Maligna, transmitida de forma autossómica dominante, pode causar uma reação metabólica em resposta à exposição a anestésicos voláteis e succinilcolina.

### *Métodos*

Os dados foram obtidos através do envio de questionários *online* a todos os Diretores dos Serviços de Anestesiologia do país, um total de 50 instituições, com o intuito de perceber se teria havido algum caso de Hipertermia Maligna nos últimos 20 anos. Nos casos em que a resposta foi positiva, constavam algumas questões acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento do episódio ocorrido.

### *Resultados*

Trinta e uma instituições responderam ao questionário. Apenas dois hospitais mencionaram a ocorrência de três casos de Hipertermia Maligna em 2004, 2013 e 2014. Todas as instituições confirmaram a existência de dantroleno prontamente disponível no bloco operatório. Vinte e três instituições referiram que tinham protocolo de atuação específico para esta síndrome.

### *Conclusão*

Pode concluir-se que a Hipertermia Maligna é uma condição muito pouco estudada em Portugal, não havendo medidas específicas emitidas por uma entidade competente, capaz de assegurar o seguimento dos protocolos europeus em todas as instituições que utilizam anestésicos voláteis e succinilcolina.

Assim sendo, é importante o investimento na organização de medidas efetivas no contexto do bloco operatório aplicadas a nível nacional e uma melhor caracterização epidemiológica desta condição em Portugal.

**Palavras-chave:** Hipertermia Maligna, Dantroleno, Anestésicos Voláteis, Succinilcolina, Miopatias.

## Abstract

### *Background*

The subject of this study comes after the finding of the relative paucity of data about Malignant Hyperthermia in Portugal. In spite of being an extremely rare condition, it should not be undervalued because it can be fatal, in the absence of effective interventional measures which have a direct impact on prognosis. It is important to understand if the national anaesthesiology departments are ready to manage the clinical manifestations and complications of this metabolic syndrome.

This susceptibility to this condition, inherited in an autosomal dominant form, can cause a metabolic reaction in response to volatile anesthetics and succinylcholine exposure.

### *Methods*

The collection of national data was based on online surveys that were sent to the directors of all anaesthesiology Portuguese departments, a total of 50 institutions, in order to find if there had been any case of Malignant Hyperthermia during the last 20 years. If the answer was positive, then there were some questions posed about the clinical manifestations, diagnosis and treatment of the clinical episode.

### *Results*

Thirty-one of all the institutions contact answered the survey. Only two hospitals mentioned the occurrence of three cases of Malignant Hyperthermia in 2004, 2013 and 2014. All institutions mentioned that they had dantroleno immediately available in the operating room. 23 out of 31, said they had specific guidelines for management of this condition.

### *Conclusions*

With this study, we can conclude that the Malignant Hyperthermia is a condition scarcely studied in Portugal and without specific rules issued by a competent organization, which can assure that the European guidelines are implemented in all hospitals of the country which uses volatile anaesthetics and succinylcholine. Therefore, it is important to invest in the development of effective measures in the context of the operating room that should be applied on a national level and in a better, more detailed and relevant national epidemiological characterization.

**Key words:** Malignant Hyperthermia, Dantroleno, Volatile Anesthetics, Succinylcholine, Myopathies.

## Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CK – Creatina quinase

DGS – Direção Geral de Saúde

EMHG – *European Malignant Hyperthermia Group*

EtCO<sub>2</sub> – Concentração de CO<sub>2</sub> no ar expirado

EV – Endovenoso

HM – Hipertermia maligna

IVCT – *In vitro contracture test*

NAMHR – *North American Malignant Hyperthermia Registry*

## Introdução

A escolha deste tema de estudo surge após a constatação da escassez de dados acerca da Hipertermia Maligna (HM) em Portugal. Por esta razão, tem como grande objetivo a descrição dos casos de HM nos últimos anos e a sua respetiva interpretação, bem como a análise dos procedimentos e normas instituídos a nível nacional em caso de uma síndrome metabólica deste tipo no período peri-operatório. Apesar de ser uma condição extremamente rara, não deverá ser menosprezada pois é potencialmente fatal, na ausência de medidas interventivas imediatas, com implicação direta no prognóstico.

Assim sendo, é de extrema importância perceber em que medida os Serviços de Anestesiologia nacionais estão preparados, não só a nível farmacológico (existência de dantroleno no bloco operatório prontamente disponível), como a nível institucional, através da criação de um protocolo de atuação específico (que discrimine os sinais de alerta e recomendações pré- e pós-operatórias perante esta situação de emergência).

A suscetibilidade para a HM é transmitida de forma autossómica dominante e pode conduzir a uma crise metabólica após a exposição a agentes *trigger*, nomeadamente anestésicos inalatórios voláteis (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) (1) ou succinilcolina (2).

A incidência de episódios de HM durante a anestesia varia entre 1:10,000 e 1:250,000 (3, 4). Porém, a prevalência de anomalias genéticas que conferem suscetibilidade pode atingir 1 em 400 indivíduos (5). Esta condição ocorre em todo o mundo e em todos os grupos étnicos, sendo as crianças e adultos jovens os mais afetados, com ligeira predominância do sexo masculino (6). Em Portugal, a incidência é totalmente desconhecida (7).

Sabe-se que mutações genéticas que levam à alteração conformacional do recetor de rianodina tipo 1 (RYR1), presente no retículo sarcoplasmático, são as responsáveis pela libertação descontrolada de cálcio para o citosol e contração muscular anómala durante uma crise (8-10). Apenas 33 das 300 variantes no gene RYR1, localizado no cromossoma 19q13.1 (MSH1), foram reconhecidas como conferidoras de suscetibilidade para a HM pelo *European Malignant Hyperthermia Group* (EMHG) (11). É de salientar também que só 50% dos doentes suscetíveis possuem esta mutação genética (12). Conhecem-se também outras mutações implicadas nomeadamente MSH2, relacionada com o canal de sódio dependente da voltagem do músculo esquelético (possivelmente gene SCN4A) descrita em famílias

norte-americanas e sul-africanas; MSH3, associada à subunidade  $\alpha_2$  do recetor dihidropiridina sensível à voltagem presente nos túbulos T (possivelmente CACNL2A); MSH4; MSH5, implicada na subunidade  $\alpha_1$  do recetor de dihidropiridina (gene CACLN1A3P) e correspondente a 1% dos casos de HM; e MSH6 (ainda por confirmar) (13).

Em 1975, a introdução do dantroleno, antagonista dos recetores de rianodina (14), como tratamento da crise foi responsável pela diminuição da taxa de mortalidade associada a esta condição (15, 16).

Durante uma crise, existem características clínicas que nos orientam para o diagnóstico, mas só o *In vitro contracture test (IVCT)* com halotano e cafeína, a partir de uma biópsia muscular, é considerado *gold standard* para a determinação da suscetibilidade a esta condição, com uma sensibilidade de 99% e especificidade de 94%, independentemente da ocorrência de um evento clínico (17). A análise do DNA para pesquisa da mutação no RYR1 é uma alternativa ao método de diagnóstico invasivo supracitado, requerendo apenas uma pequena amostra de sangue (18). Nenhum dos dois métodos é adequado como método de rastreio populacional devido à reduzida prevalência de HM na população em geral, tendo aplicação apenas nos casos suspeitos de suscetibilidade conhecida.

## **Materiais e Métodos**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto, identificado como N/REF.<sup>a</sup> 2016.011(009-DEFI/009-CES) (Anexo I) com o título *Hipertermia Maligna – Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal*, tendo sido, posteriormente, alterado para *Hipertermia Maligna – Estudo da Casuística em Portugal*. Para a divulgação dos casos clínicos apresentados obteve-se consentimento por parte da Comissão de Ética do Hospital de Braga (Anexo II) e da Direção Clínica do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) (Anexo III), as unidades com casos relatados.

A confidencialidade dos dados obtidos foi plenamente respeitada, uma vez que, não houve contacto entre o investigador e o doente, nem mesmo acesso do investigador aos processos clínicos. Os dados utilizados para o estudo foram transmitidos através dos Diretores dos Serviços de Anestesiologia questionados, não havendo referência a qualquer dado identificativo como o nome ou o número do processo clínico.

Para a recolha de dados a nível nacional, contactaram-se os Diretores de Serviço de Anestesiologia dos hospitais públicos e parcerias público-privadas do País via correio eletrónico, perfazendo um total de 50 instituições (Anexo IV). Nesse e-mail constava um questionário online (Anexo V) a preencher caso tivesse ocorrido algum episódio de HM nos últimos 20 anos com os seguintes campos: instituição em que se tinha dado a ocorrência, sexo e data de nascimento do doente, data da ocorrência do episódio, anestésicos utilizados, apresentação clínica do episódio, tratamento instituído, tempo decorrido desde o diagnóstico de HM até à administração de dantroleno, disponibilidade imediata do mesmo no bloco operatório, existência de um protocolo de atuação no serviço em causa, desfecho clínico do episódio, se foi realizada investigação do fenótipo bem como do genótipo, ocorrência de episódios semelhantes em familiares de primeiro grau e se tinha sido registado no *International North American Malignant Hyperthermia Registry* (NAMHR) da *Malignant Hyperthermia Association of the United States*. Na circunstância de não haver qualquer caso de HM no serviço do qual eram responsáveis, os Diretores deviam apenas referir a não existência de casos, se o serviço possuía dantroleno disponível no bloco operatório e, ainda, se existia um protocolo de atuação em casos de suspeita de HM. Foi ainda pedido que cada um dos serviços, caso tivesse, enviasse esse mesmo protocolo de atuação.

As instituições que não responderam à primeira tentativa de contacto, foram novamente contactadas via correio eletrónico e, finalmente, via telefónica,



canalizando-se todos os esforços para obtenção de uma taxa de resposta o mais alta possível. Numa fase mais tardia, contactaram-se novamente os Diretores de Serviço do Hospital de Braga e do CHUC para se obterem mais informações acerca dos casos relatados, e que não tinham sido incluídas no questionário, para uma melhor compreensão dos contextos em que ocorreram. A este último pedido, não se obteve resposta por parte do Hospital de Braga.

Foram incluídos no estudo todos os casos de reação adversa metabólica/músculo-esquelética no contexto de anestesia geral com anestésicos voláteis e/ou succinilcolina diagnosticados como HM pelo anestesista a realizar o procedimento anestésico, excluindo-se, portanto, reações similares não associadas a anestésicos, nomeadamente, síndrome maligno dos neurolépticos.

## **Resultados**

Das 50 instituições contactadas, 31 responderam obtendo-se, portanto, uma taxa de resposta de 62%.

Dos 31 Diretores de Serviço que responderam ao questionário, 29 negaram a existência de casos de HM no respetivo centro hospitalar/hospital nos últimos 20 anos. 2 centros hospitalares referiram a ocorrência de 3 casos cujos detalhes serão descritos em seguida:

### **CASO 1**

Ocorrido no CHUC em 2013, desconhecendo-se o procedimento cirúrgico efetuado, no contexto de anestesia geral com sevoflurano, propofol e remifentanil, num indivíduo do sexo masculino, com 19 anos à data do episódio. Durante o procedimento anestésico, surgiu taquicardia (30 minutos após a administração dos anestésicos), aumento da concentração de CO<sub>2</sub> no ar expirado (EtCO<sub>2</sub>) (50 minutos depois) e hipertermia (60 minutos depois). Perante a suspeita de HM, optou-se pela cessação do sevoflurano, hiperventilação com oxigénio a 100%, estratégias (não especificadas) de arrefecimento da superfície corporal do doente, administração de propanolol e.v. para reversão da taquicardia e verapamil e.v. Uma vez que o bloco operatório onde ocorreu o episódio não se localizava no hospital central, não estava imediatamente disponível dantroleno, pelo que apenas foi disponibilizado 80 minutos após a indução anestésica. Perante uma aparente melhoria clínica do doente, o mesmo só foi administrado 120 minutos depois.

48h após o evento peri-operatório, o doente apresentava edema grave dos membros inferiores e, às 72h, creatina quinase (CK) de 12,700 U/L. Teve alta uma semana depois, com reversão do quadro clínico.

Existia protocolo de atuação específico na instituição em causa. Foi realizada investigação do genótipo (resultado negativo), mas não do fenótipo. Foi atribuída uma pontuação de 70, segundo a escala clínica de Larach. Não havia história pessoal de episódios similares no passado, bem como nos familiares de primeiro grau. Não houve registo no NAMHR.

### **CASO 2**

Ocorrido no CHUC em 2014, num indivíduo do sexo masculino, 52 anos à data do episódio, submetido a laringoscopia em suspensão para exérese de pólipos nasal, sob anestesia geral com sevoflurano e succinilcolina. A cirurgia decorreu sem qualquer complicação tendo alta no dia seguinte.

Cerca de 24 horas após a cirurgia, recorreu ao Serviço de Urgência do hospital com um quadro clínico de mialgias e fraqueza proximal dos membros inferiores, diagnosticado pela Especialidade de Neurologia. Os exames laboratoriais revelaram uma CK muito elevada (22478 U/L). Perante este quadro, foi instituída fluidoterapia intensa. Foi, então, admitido para internamento para estudo de uma possível miopatia e suspeita de hipersensibilidade à HM.

É importante referir que o doente era seguido desde o início do ano de 2014 pela consulta de Neurologia por queixas de mialgias, câibras dos membros inferiores e valores de CK elevados (600-800 U/L). A biopsia muscular não revelou alterações que pudessem colocar a hipótese de mutação do receptor de rianodina, atribuindo-se o diagnóstico de Síndrome de Câibras Benigno.

Existia protocolo de atuação específico na instituição em causa. Foi realizada investigação do genótipo, que foi positivo para a mutação c1840>T, no exão 17 do RYR1. Não foi realizado estudo do fenótipo. Não havia história pessoal de episódios similares no passado, bem como nos familiares de primeiro grau. Registo do caso no NAMHR.

### **CASO 3**

O presente caso ocorreu no Hospital de Braga em 2004, desconhecendo-se o procedimento cirúrgico realizado, no contexto de anestesia geral com isoflurano, num indivíduo do sexo masculino, 53 anos de idade à data do episódio, com um quadro clínico de hipercapnia e hipotensão. Perante a suspeita de HM, optou-se por descontinuação do agente inalatório, fluidoterapia, hiperventilação com O<sub>2</sub> a 100% e administração endovenosa de dantroleno. Não estava disponível dantroleno no imediato, pelo que o tempo decorrido desde o diagnóstico de HM até à sua administração foi de, aproximadamente, 60 minutos. Mesmo assim, houve reversão clínica definitiva do quadro.

Não existia protocolo de atuação específico na instituição em causa. Foram realizadas investigações do fenótipo, bem como do genótipo (desconhecem-se os resultados). Não havia história pessoal de episódios similares no passado, bem como nos familiares de primeiro grau. Desconhece-se se houve registo do caso no NAMHR.

Todas as instituições referiram a existência de dantroleno prontamente disponível no bloco operatório, não discriminando se este facto era verdadeiro para todos os hospitais integrados no centro hospitalar contactado ou não.

Quanto à existência de um protocolo de atuação no Serviço de Anestesiologia, 23 responderam afirmativamente, 4 responderam não possuir qualquer protocolo de

atuação em caso específico de HM e 4 não responderam à questão. Das 23 instituições detentoras de um protocolo de atuação específico para casos de HM, 10 enviaram esse mesmo protocolo para o investigador principal.

## Discussão

A HM é uma perturbação genética rara autossómica dominante potencialmente fatal, caracterizada por uma homeostasia anormal do cálcio a nível do músculo esquelético, em resposta a certos anestésicos *trigger*. Os sinais clínicos associados são muito variáveis e podem variar desde moderados a graves.

O aumento da EtCO<sub>2</sub> na capnografia ou taquipneia durante ventilação espontânea são sinais específicos de uma crise iminente (19). Outros sinais precoces são cianose, acidose respiratória e metabólica, hipersudorese, pele de aspeto marmoreado, taquicardia, arritmias cardíacas, especialmente focos ventriculares ectópicos ou bigeminismo ventricular, pressão arterial instável, espasmo massetérico ou rigidez muscular generalizada (20, 21). Os sinais mais tardios englobam hipercalémia, temperatura corporal >38.8°C, aumento do nível sérico de CK, aumento da mioglobina sérica, aumento do lactato sérico, mioglobinúria, arritmias cardíacas graves e coagulação intravascular disseminada (5, 20, 22).

O tratamento inclui a administração imediata de dantroleno 2 mg/kg endovenoso e que deve ser repetida a cada 5 minutos até estabilização dos sistemas cardíaco e respiratório. A dose máxima recomendada é 10 mg/kg, porém pode ser necessário ultrapassá-la (20, 23).

O tratamento sintomático contempla a administração de 2-3 L de solução salina a 0.9% e.v. a 4°C, arrefecimento da superfície corporal através da aplicação de embalagens de gelo nas axilas e virilhas e lavagem nasogástrica com soluções frias. Em caso de hipercalémia devem administrar-se 50 mL de dextrose a 50% com 50 U de insulina e cloreto de cálcio 0.1 mmol/kg e.v. Pode ser necessário o recurso a diálise. No tratamento da acidose está preconizada a administração de bicarbonato de sódio e.v. se pH<7.2 e hiperventilação. As arritmias devem ser tratadas com recurso a amiodarona 3 mg/kg e.v. e beta-bloqueadores, se taquiarritmia persistente. É importante a manutenção de um débito urinário superior a 2 mL/kg/h, com recurso a furosemida 0.5-1 mg/kg, manitol 1 g/kg ou cristaloides e.v. (solução Lactato de Ringer ou solução salina a 0.9%), caso seja necessário (20).

Se não houver melhoria do quadro, o diagnóstico de HM deve ser reconsiderado, sendo possíveis diagnósticos diferenciais os seguintes: anestesia inadequada, sépsis, ventilação insuficiente ou espontânea, mau funcionamento da máquina de anestesia, reação anafilática, feocromocitoma, tireotoxicose, isquemia cerebral, doença neuromuscular, aumento do CO<sub>2</sub> resultante de laparoscopia, intoxicação com drogas recreativas ou síndrome maligno associado aos neurolépticos (20, 23, 24).

Da análise dos 3 casos apresentados conclui-se, de imediato, que em todas as situações, é possível reconhecer, pelo menos, um agente *trigger* possivelmente responsável pela reação de HM (no primeiro caso, o sevoflurano; no segundo caso, o sevoflurano e a succinilcolina e, por fim, o isoflurano no terceiro caso).

De acordo com Migita et al., não existem diferenças clinicamente aparentes entre a HM desencadeada por sevoflurano comparativamente à desencadeada por isoflurano (25). A capacidade da succinilcolina administrada isoladamente despoletar uma crise de HM é bastante reduzida, porém sabe-se que quando administrada em associação com um anestésico volátil produz um quadro clínico mais grave e de início mais precoce (2, 26).

Relativamente às manifestações clínicas apresentadas, todas elas são típicas desta síndrome: aumento do EtCO<sub>2</sub>, taquicardia e hipotensão (sinais clínicos precoces), hipertermia e rabdomiólise (considerados sinais clínicos mais tardios) (20), excluindo as descritas para o Caso 2, que serão alvo de uma abordagem mais detalhada.

Relativamente ao tratamento nos Casos 1 e 3, estava de acordo com as normas europeias (11). No Caso 1, a hiperventilação com O<sub>2</sub> a 100%, a administração de anti-arrítmicos, para controlo do aumento da frequência cardíaca e arrefecimento da superfície corporal poderão explicar a aparente melhoria clínica verificada durante o tempo de espera de chegada do dantroleno. Porém, a melhoria não se revelou sustentada com recurso ao tratamento de suporte, acabando por ser administrado dantroleno, o único fármaco capaz de reverter uma crise. Perante a inexistência de dantroleno imediatamente disponível, a decisão de administração de verapamil resultou de uma investigação experimental levada a cabo por um laboratório, que relacionava o cálcio extracelular à gravidade de um episódio de HM e a possível aplicação farmacológica dos bloqueadores dos canais de cálcio como medida preventiva. A decisão foi tomada numa perspetiva de salvar a vida do doente (27). Segundo estudos publicados, a administração de verapamil e dantroleno foi responsável pela depressão da função cardíaca em animais e aumento dramático da concentração de potássio, pelo que a administração de bloqueadores dos canais de cálcio associada ao dantroleno é contraindicada no tratamento da HM (28).

O segundo caso clínico apresentado destaca-se pela apresentação tardia de rabdomiólise no pós-operatório, sendo pouco provável uma crise metabólica de HM, mas sim hipersensibilidade aos anestésicos num doente sintomático com valor de CK basal aumentado, sugerindo uma história pessoal de miopatia. Nestes casos, e de acordo com a bibliografia publicada, anestésicos potencialmente causadores de HM devem ser cautelosamente utilizados e, sempre que possível, optar pelo uso de

anestesia total intravenosa ou anestesia regional. Na presença de miopatia estabelecida mas de diagnóstico incerto ou desconhecido, a anestesia loco-regional deve ser considerada, e sempre que possível, a succinilcolina deve ser evitada, bem como os agentes halogenados, associada a uma monitorização contínua dos níveis de CK (29). O tratamento instituído com fluidoterapia intensa mostrou-se adequado, com o objetivo de evitar uma possível lesão renal aguda causada pelos elevados níveis de CK, não havendo lugar para tratamento com dantroleno, uma vez que não se tratava de uma crise de HM.

A *Central Core Disease* é uma miopatia rara, a única que tem associação comprovada à HM, de transmissão autossómica dominante, associada a mutação do RYR1, na maioria dos casos, clinicamente definida por fraqueza muscular proximal simétrica e envolvimento variável dos músculos faciais e do pescoço. O desenvolvimento motor na infância é retardado, mas, de uma forma geral, todos os indivíduos conseguem deambular de forma autónoma. O diagnóstico é feito histologicamente pela presença de *central cores* nas fibras musculares e teste genético. A doença poderá também surgir na vida adulta e 40% dos adultos são assintomáticos (30-32). Porém, os sinais e sintomas exuberantes associados a esta síndrome associados a uma biópsia histológica com características típicas, em nada se assemelham às características do caso clínico descrito.

Segue-se a análise do tempo decorrido entre o diagnóstico da síndrome até à administração de dantroleno. Nos hospitais onde ocorreram estes casos clínicos, pertencentes ao CHUC e ao Hospital de Braga, nenhum deles possuía dantroleno imediatamente disponível no bloco operatório. Porém, perante a pergunta “Existe dantroleno imediatamente disponível no bloco operatório perante uma situação emergente de HM?”, todas as instituições responderam afirmativamente. A partir deste estudo, conclui-se, portanto, que todos os Hospitais/Centros Hospitalares têm dantroleno disponível num dos seus blocos operatórios, porém este facto não é verdadeiro para todas as instituições integrantes de um mesmo Hospital/Centro Hospitalar, necessitando do transporte deste fármaco a partir do hospital central, como se verificou nos casos apresentados. Esta constatação é de extrema relevância pois sabe-se que a administração de dantroleno deve ser feita o mais rapidamente possível pois, embora não haja um intervalo tempo máximo definido para a sua administração, sabe-se que o risco de complicações decorrentes de uma crise de HM, duplica com cada 30 minutos de atraso na sua administração (33).

Concluiu-se, também, que 4 Hospitais/Centros Hospitalares não possuíam um protocolo de atuação específico para esta situação de emergência.

Pela Direção Geral de Saúde (DGS), não existem normas publicadas acerca de protocolos de atuação em caso de HM, nem relativamente à distribuição do dantroleno pelos hospitais, referindo apenas na Secção 2, Objetivo 2 das Orientações da Organização Mundial de Saúde (admitidas pela DGS em Portugal) que “Além dos sistemas de administração de anestesia, são necessários equipamentos auxiliares e medicamentos para tratar as situações de emergência como trauma, paragem cardíaca e hipertermia maligna” (34), salientando apenas a obrigatoriedade de ter o fármaco disponível.

A Ordem dos Médicos, nas suas diretrizes para conferir idoneidade formativa aos hospitais refere a obrigatoriedade de “Existência de kit de Hipertermia Maligna” e “Existência de protocolo de atuação para anafilaxia, Hipertermia Maligna e Toxicidade de Anestésicos” (35).

O Grupo Português de Hipertermia Maligna pertencente à Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, publicou um protocolo de atuação em casos de emergência onde constam as manifestações precoces e tardias da HM e o tratamento a instituir tanto desta síndrome como das complicações a ela associadas, estando de acordo com as normas europeias emitidas pelo EMHG. É importante salientar que a dose de dantroleno recomendada pela SPA é de 2,5mg/kg (em contraposição com a dose de 2mg/kg recomendada pelo EMHG), fazendo ainda referência à não existência do mesmo em todos os hospitais do País e aconselhando o armazenamento de, pelo menos, 36 ampolas de dantroleno (7).

Pelo que foi referido anteriormente, facilmente se percebe que embora haja um protocolo de atuação elaborado por um grupo nacional que deve ser respeitado pelas instituições hospitalares, não existe um controlo relativamente à sua implementação ou não a nível hospitalar, nem normas de armazenamento e distribuição do fármaco, tornando-se imperativa a criação das mesmas. Reconhecendo a existência de dantroleno em todas as unidades anestésicas, nos Estados Unidos da América, foram criadas linhas de orientação para que todos os centros cirúrgicos ambulatoriais onde fossem usados agentes *trigger*, tivessem armazenados, pelo menos 36 ampolas de dantroleno prontamente disponíveis em 5 minutos após o diagnóstico. Porém, os custos associados a esta medida têm sido uma preocupação, uma vez que os episódios de HM são muito raros, este fármaco é dispendioso e a sua validade é reduzida, rondando os 3 anos (36). Esta medida poderia ser adotada em Portugal ou, alternativamente, e numa perspetiva de redução dos custos, estabelecer normas específicas de distribuição de dantroleno pelos vários hospitais do País, de modo a que todas as unidades hospitalares que usassem anestésicos *trigger* tivessem ao seu dispor este fármaco no menor tempo possível.



É de realçar que em todos os casos registados em Portugal o desfecho clínico não tenha culminado em morte do doente, revelando a eficácia da deteção precoce e instituição de tratamento sintomático e dantroleno como estratégias eficazes.

Todos os casos foram submetidos a avaliação do genótipo. Porém, apenas um deles foi submetido a avaliação do fenótipo. Em Portugal, não há nenhum centro de referência que realize IVCT, pelo que a amostra tem de ser enviada para um dos centros europeus, sendo o mais próximo localizado em França (37). Porém, existem centros de genética nacionais capazes de fazer o estudo do genótipo, a partir da identificação da mutação mais comumente implicada, MSH1 (38). Apesar do resultado negativo no estudo do genótipo do Caso 1, sabe-se que existem outras mutações que contribuem para a suscetibilidade para a HM que não a MSH1, pelo que o resultado não invalida o diagnóstico desta patologia. Idealmente, após o estudo do genótipo, deveria ter sido realizado o IVCT, considerado *gold standard* para o diagnóstico de suscetibilidade. Ainda no contexto do diagnóstico, é importante explicar que a escala clínica de Larach pode ser aplicada com duas finalidades distintas: estimar a probabilidade de um evento anestésico adverso ser HM e avaliar a probabilidade de suscetibilidade à HM quando o sujeito tem história familiar positiva. A probabilidade qualitativa de um evento anestésico representar HM é baseada em pontos atribuídos de acordo com sinais e achados laboratoriais anormais (22) (Anexo VI).

Um outro aspeto importante a considerar é o reduzido número de casos encontrados. Apesar de ser uma condição extremamente rara, a existência de apenas 3 casos num intervalo de 20 anos, sendo que os anestésicos halogenados e succinilcolina continuam a ser muito utilizados, poderá revelar a ausência de registos deste tipo de situações no passado e o pouco conhecimento dos profissionais de saúde relativamente a esta condição.

Teria sido interessante saber o número total de cirurgias realizadas nos anos em que ocorreram os casos clínicos em cada um dos hospitais, para assim calcular a frequência de episódios e, ainda, saber os intervalos de tempo decorridos entre a administração do anestésico e o aparecimento dos sinais clínicos para todos os casos. Para conclusões mais detalhadas acerca da distribuição de dantroleno nas instituições hospitalares, justificava-se ter questionado diretamente os Diretores de Serviço acerca da disponibilidade do fármaco em todos os blocos operatórios do Hospital/Centro Hospitalar em questão ou não.

## **Conclusão**

A frequência de HM é totalmente desconhecida em Portugal e, após uma intensiva pesquisa bibliográfica, conclui-se que é uma condição ainda pouco estudada a nível nacional e sem normas específicas definidas emitidas por uma organização competente responsável pela sua implementação em todas as instituições hospitalares que usem os anestésicos considerados desencadeadores.

Justifica-se, portanto, o investimento na organização de uma resposta célere, muito especialmente no contexto do bloco operatório, beneficiando, dada a relativa escassez de dados publicados, de caracterização epidemiológica mais atual, detalhada e relevante na realidade nacional.

Pretende-se que este estudo seja motivador de investigações futuras mais detalhadas e aprofundadas no âmbito desta temática, bem como, uma possibilidade de mudança da atuação médica e melhoria dos cuidados de saúde prestados em Portugal.

## Referências

1. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology*. 1999;91(1):179-86.
2. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesthesia and analgesia*. 2013;116(1):118-22.
3. Halliday NJ. Malignant hyperthermia. *The Journal of craniofacial surgery*. 2003;14(5):800-2.
4. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesia and analgesia*. 1985;64(7):700-4.
5. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:93.
6. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesthesia and analgesia*. 1993;77(2):297-304.
7. GPHM. Protocolo Actuação de Hipertermia Maligna Available from: [http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2015/01/Protocolo\\_HM\\_publicacao\\_SPA.pdf](http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2015/01/Protocolo_HM_publicacao_SPA.pdf).
8. Yang T, Allen PD, Pessah IN, Lopez JR. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes is associated with expression of RyR1 malignant hyperthermia mutations. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(52):37471-8.
9. Struk A, Lehmann-Horn F, Melzer W. Voltage-dependent calcium release in human malignant hyperthermia muscle fibers. *Biophysical journal*. 1998;75(5):2402-10.
10. Mickelson JR, Gallant EM, Litterer LA, Johnson KM, Rempel WE, Louis CF. Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *The Journal of biological chemistry*. 1988;263(19):9310-5.
11. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(4):531-9.
12. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Human mutation*. 2006;27(10):977-89.
13. Correia ACdC, Silva PCB, Silva BAd. Hipertermia maligna: aspectos moleculares e clínicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2012;62:828-37.
14. Inan S, Wei H. The cytoprotective effects of dantrolene: a ryanodine receptor antagonist. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(6):1400-10.

15. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. 1975. British journal of anaesthesia. 1998;81(4):626-9; discussion 5.
16. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. Canadian Anaesthetists' Society journal. 1970;17(4):293-315.
17. Tae W. Kim HR, Nina Nami. Current Concepts in the Understanding of Malignant Hyperthermia: Independently developed by McMahon Publishing; 2014 [Available from: [http://www.anesthesiologynews.com/download/MalignantHyperthermia\\_AN0214\\_WM.pdf](http://www.anesthesiologynews.com/download/MalignantHyperthermia_AN0214_WM.pdf).
18. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Therapeutics and clinical risk management. 2014;10:355-62.
19. Tautz TJ, Urwyler A, Antognini JF, Riou B. Case scenario: Increased end-tidal carbon dioxide: a diagnostic dilemma. Anesthesiology. 2010;112(2):440-6.
20. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Muller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. British journal of anaesthesia. 2010;105(4):417-20.
21. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. Anesthesiology. 2001;94(1):95-100.
22. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology. 1994;80(4):771-9.
23. Schuster F, Muller-Reible CR. [Malignant hyperthermia--diagnostics, treatment and anaesthetic management]. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS. 2009;44(11-12):758-63; quiz 64.
24. Podranski T, Bouillon T, Schumacher PM, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Compartmental pharmacokinetics of dantrolene in adults: do malignant hyperthermia association dosing guidelines work? Anesthesia and analgesia. 2005;101(6):1695-9.
25. Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, Hamada H, Kawamoto M. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2012;56(3):351-6.
26. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. British journal of anaesthesia. 2011;107(1):48-56.
27. Marques A, Dourado C, Marques C, Cabral R. Intraoperative tachycardia, hypercapnia, hyperthermia and muscle stiffness in a dantrolene unavailability case. Can calcium channel blockers be valuable? BMC anesthesiology. 2014;14(Suppl 1):A8.

28. Migita T, Mukaida K, Yasuda T, Hamada H, Kawamoto M. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis. *Journal of anesthesia*. 2012;26(4):579-84.
29. Racca F, Mongini T, Wolfler A, Vianello A, Cutrera R, Del Sorbo L, et al. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva anestesiológica*. 2013;79(4):419-33.
30. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core Myopathies and Risk of Malignant Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(4):1167-73.
31. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 6):1470-80.
32. SEN. Algoritmos diagnosticos en las miopatias hereditarias. 2004.
33. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(2):498-507.
34. Orientações da OMS para a Cirurgia Segura 2009 - Cirurgia Segura Salva Vidas.
35. OM. Internato Médico - Idoneidades e Capacidades Formativas 2012 [Available from: <https://www.ordemdosmedicos.pt/?lop=conteudo&op=99c5e07b4d5de9d18c350cdf64c5aa3d&id=c91591a8d461c2869b9f535ded3e213e>].
36. Larach MG, Dirksen SJ, Belani KG, Brandom BW, Metz KM, Policastro MA, et al. Special article: Creation of a guide for the transfer of care of the malignant hyperthermia patient from ambulatory surgery centers to receiving hospital facilities. *Anesthesia and analgesia*. 2012;114(1):94-100.
37. EMHG. EMHG Investigation Units [Available from: <https://emhg.org/mh-units/other-mh-centers/>].
38. Portaria Nº 20/2014, Anexo II, Tabela I. Diário da República 1ª Série Nº20 (29 de Janeiro).

## **Agradecimentos**

Ao Dr. António Marques quero agradecer ter aceite o desafio de ser orientador deste estudo, salientando a minha admiração pelo seu conhecimento da Medicina e a vasta experiência como investigador. Estou muito grata por todos os conhecimentos que me transmitiu ao longo da realização deste trabalho.

À Dra. Mercedes Gacio, quero agradecer por toda a disponibilidade e simpatia demonstradas perante o meu pedido de revisão e correção do trabalho. Saliento também as valiosas dicas que me forneceu e que enriqueceram, sem dúvida, o trabalho final.

À Dra. Céline Ferreira e Dra. Raquel Cabral agradeço a colaboração e a prontidão na resposta quando solicitei informações detalhadas acerca dos casos clínicos ocorridos no CHUC.

Por fim, deixo um agradecimento, muito especial à minha Mãe, pelo apoio incondicional no ingresso à faculdade e ao longo de todo o curso. Por ser um modelo de inspiração pessoal e profissional, no gosto pela área da saúde e pelo cuidar do outro.

## Anexo I



Hospital Santo António | Hospital Maria Pia | Maternidade João Dinis | Hospital Joaquim Urbano

Largo Prof. Abel Salazar  
4099-001 PORTO  
www.hgsa.pt

Exma. Sra.  
Catarina Rodrigues e Silva  
Aluna do ICBAS

**ASSUNTO:** Trabalho Académico – MIM - “Hipertermia Maligna: Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal” - N/ REF.º 2016.011(009-DEFI/009-CES)

O Conselho de Administração do CHP **autoriza** a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço Anestesiologia, sendo Investigadora Principal, a aluna do ICBAS, Catarina Rodrigues e Silva.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.


Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO  
16.13.2016  
Dr. GOLLANI ALLEGRO Presidente  
Dr. PAULO BARBOSA Director Clínico  
Dr.ª ÉLIA GOMES Vogal Executiva  
Dr. RUI PEDROSO Vogal Executivo  
Enf.º EDUARDO ALVES Enfermeiro Director

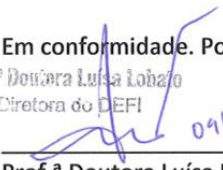
\* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO – MIM

Título: "Hipertermia Maligna: Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal"		Ref.º: 2016.011(009-DEFI/009-CES)
		Investigador: <b>Catarina Rodrigues e Silva</b> Aluna do ICBAS

<b>DIREÇÃO DE ENFERMAGEM:</b>  <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA  <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL  <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL  Data: _____	<b>DIREÇÃO CLÍNICA:</b>  <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL  <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL  Data:  Dr. PAULO BARBOSA Diretor Clínico - CHP Data: 24/03/16
---	--

Em conformidade. Pode ser autorizado

  
Prof.ª Doutora Luísa Lobato  
Diretora do DEFI  
09/03/2016

Prof.ª Doutora Luísa Lobato  
Diretora do DEFI



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 24.2.2016	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Hipertermia Maligna: Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal"		Ref.º: 2016.011(009-DEFI)/009-CES)
Protocolo/Versão: <b>MIM</b>	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Catarina Rodrigues e Silva Aluna do 6º Ano do MIM do ICBAS/UP

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização de **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo  
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Enf.ª Paula Duarte, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Jorge Andrade da Silva,  
Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

**AUTORIZADO**

Dr. Severo Torres  
Adjunto do Diretor Clínico

Data: 24/02/16

Data 24.2.2016

A Presidente da CES

*Luisa Bernardo*

Dr.ª Luisa Bernardo

## Anexo II



### Comissão de Ética para a Saúde Hospital de Braga

---

**Nossa referência:** CESHB 063/2016

**Data da Receção:** 09/05/2016

**Outra referência:**

**Relator:** Juan Garcia

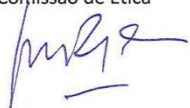
#### **Parecer emitido em Reunião Plenária de 10 de Maio 2016**

Nos termos dos Nº 1 e 6 do Artigo 16º da Lei Nº 21/2014, de 16 de Abril, a Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (CESHB) em relação ao estudo *“Hipertermia Maligna: Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal”* de que é investigadora principal Catarina Rodrigues e Silva, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, do ICBAS, da Universidade do Porto, orientador o Dr. António Marques, Diretor de Serviço do Centro Materno-Infantil Norte (no CHP) e Professor Associado Convidado do ICBAS, a decorrer no ICBAS, emite o seguinte parecer:

- a) Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, autorizado pelo Conselho de Administração do CHP e da respetiva Comissão de Ética para a Saúde;
- b) Para efeitos de publicação da tese de mestrado integrado, a aluna solicita autorização para incluir alguns dados clínicos referentes a um caso de Hipertermia maligna ocorrido no Hospital de S. Marcos no ano 2004;
- c) Estes dados, estão devidamente anonimizados, e apenas referem a idade, sexo, data da ocorrência, anestésico causante do evento, terapia utilizada, e pesquisa subsequente;
- d) No mesmo email do pedido, são referidos estes dados do doente, onde se verifica a ausência de identificação do mesmo;
- e) São ainda enviados as autorizações referidas e o texto do inquérito realizado no decorrer do estudo, disponível em <http://goo.gl/forms/jA0wsgVJ2N>, para recolha da casuística.

Após apreciação, a Comissão de Ética do Hospital de Braga entende ser pertinente o pedido e da o seu parecer favorável.

Presidente da Comissão de Ética



---

Juan R. Garcia

## Anexo III

### Serviço de Anestesiologia

Direção: M<sup>a</sup> Clarinda Loureiro



#### DECLARAÇÃO

Declara-se para os devidos efeitos que, os dados fornecidos dos dois doentes foram anonimizados, não nos parecendo, por isso, que haja inconveniente na sua publicação.

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 12 de Maio de 2016

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.  
CHUC  
SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA  
Director:  
Dr<sup>a</sup> Maria Clara Loureiro  
Diretora do Serviço de Anestesiologia e CSB  
CHUC, EPE

CHUC - Centro Hospitalar  
e Universitário de Coimbra  
Praça Prof. Mota Pinto,  
3000-075 Coimbra - Portugal  
Telefone: +351 239 400 400

Contacto:

e-mail: [anestesiologia@huc.min-saude.pt](mailto:anestesiologia@huc.min-saude.pt)  
Telef. 239 400 617



## Anexo IV

### Lista das instituições contactadas para estudo de investigação

Centro Hospitalar Alto Ave (Guimarães)  
Centro Hospitalar Alto Douro e Trás-os-Montes (Vila Real)  
Centro Hospitalar Alto Minho (Viana do Castelo)  
Centro Hospitalar Baixo Vouga (Aveiro)  
Centro Hospitalar Barlavento Algarvio (Portimão)  
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo  
Centro Hospitalar Cascais  
Centro Hospitalar Cova da Beira (Covilhã)  
Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (Hospital S. Sebastião)  
Centro Hospitalar Funchal  
Centro Hospitalar Gaia/Espinho  
Centro Hospitalar Leiria/Pombal  
Centro Hospitalar Lisboa Central  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental  
Centro Hospitalar Médio Ave (Famalicão)  
Centro Hospitalar Médio Tejo (Abrantes, Tomar e Torres Novas)  
Centro Hospitalar Nordeste (Bragança)  
Centro Hospitalar Oeste (Torres Vedras e Caldas da Rainha)  
Centro Hospitalar Porto  
Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde  
Centro Hospitalar S. João  
Centro Hospitalar Setúbal  
Centro Hospitalar Tâmega/Vale do Sousa (Hospital Padre Américo)  
Centro Hospitalar Tondela/Viseu  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra  
Hospital Amato Lusitano (Castelo Branco)  
Hospital Barcelos  
Hospital Beatriz Ângelo (Loures)  
Hospital Braga  
Hospital Distrital da Figueira da Foz  
Hospital Distrital de Beja  
Hospital Distrital de Faro  
Hospital Distrital de Santarém  
Hospital Distrital de Vila Franca de Xira  
Hospital Divino Espírito Santo (Angra do Heroísmo)  
Hospital Évora  
Hospital Fernando da Fonseca (Amadora)  
Hospital Garcia da Orta (Almada)  
Hospital Horta  
Hospital Militar de Lisboa  
Hospital Militar do Porto  
Instituto Oftalmológico Dr. Gama Pinto  
Instituto Português de Oncologia Coimbra  
Instituto Português de Oncologia Lisboa  
Instituto Português de Oncologia Porto  
Unidade Local de Saúde Guarda  
Unidade Local de Saúde Litoral Alentejano (Santiago do Cacém)  
Unidade Local de Saúde Matosinhos  
Unidade Local de Saúde Norte Alentejano (Portalegre)

## Anexo V

### Hipertermia Maligna: Estudo da Casuística em Portugal

A Hipertermia Maligna é uma condição extremamente rara, porém potencialmente fatal se não forem implementadas as medidas terapêuticas adequadas. Justifica-se, portanto, o investimento na organização de uma resposta célere, muito especialmente no contexto de bloco operatório, beneficiando, dada a relativa escassez de dados publicados sobre este tema, de caracterização epidemiológica mais atual, detalhada e relevante na realidade nacional.

No âmbito da Tese de Mestrado intitulada "Hipertermia Maligna: Revisão Bibliográfica e Estudo da Casuística em Portugal", a ser desenvolvida pela aluna Catarina Rodrigues e Silva, a frequentar o 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto (UP), em parceria com o Centro Hospitalar do Porto (CHP) e sob orientação do Dr. António Marques, Assistente Graduado Sénior de Anestesiologia, a exercer funções de Diretor de Serviço do Centro Materno-Infantil Norte (no CHP) e Professor Associado Convidado (no ICBAS), pede-se a sua colaboração no preenchimento do inquérito online disponível em <http://goo.gl/forms/jA0wsgVJ2N>, no sentido de se recolherem o maior número de dados relativos aos casos de Hipertermia Maligna associada aos anestésicos ocorridos em Portugal nos últimos anos.

### Hipertermia Maligna: Estudo da Casuística em Portugal

**1. Alguma vez ocorreu um episódio de Hipertermia Maligna na instituição?**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim  
☐ Não

**2. Sexo do doente**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Feminino  
☐ Masculino  
☐ Outro: .....

**3. Instituição em que se deu a ocorrência**

.....

**4. Data de nascimento do doente**

*Exemplo: 15 de dezembro de 2012* .....

**5. Data de ocorrência do episódio**

*Exemplo: 15 de dezembro de 2012* .....

**6. Anestésico(s) utilizado(s)**

*Marque todas que se aplicam.*

- ☐ Clorofórmio
- ☐ Enflurano
- ☐ Halotano
- ☐ Isoflurano
- ☐ Metoxiflurano
- ☐ Sevoflurano
- ☐ Tricloroetileno
- ☐ Succinilcolina
- ☐ Xénon
- ☐ Outro: .....

**7. Apresentação clínica do episódio**

*Marque todas que se aplicam.*

- ☐ Acidose metabólica e respiratória
- ☐ Arritmia cardíaca
- ☐ Hipercapnia
- ☐ Hipertermia
- ☐ Hipotensão
- ☐ Hipóxia
- ☐ Insuficiência renal aguda
- ☐ Rabdomiólise
- ☐ Rigidez muscular generalizada
- ☐ Taquicardia
- ☐ Trismo (espasmo massetérico)
- ☐ Outro: .....

**8. Tratamento instituído**

*Marque todas que se aplicam.*

- ☐ Anti-arrítmicos
- ☐ Bicarbonato de sódio
- ☐ Cálcio
- ☐ Dantroleno
- ☐ Descontinuação agentes inalatórios/succinilcolina
- ☐ Diuréticos
- ☐ Fluidoterapia
- ☐ Glicose com insulina
- ☐ Hiperventilação com O<sub>2</sub> a 100%
- ☐ Potássio
- ☐ Outro: .....

**9. Tempo decorrido desde o diagnóstico de Hipertermia Maligna até à administração de dantroleno**

.....

**10. Disponibilidade imediata de tratamento específico para a Hipertermia Maligna no bloco operatório**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não

**11. Existência de protocolo específico de atuação no Serviço de Anestesiologia**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não



**12. Desfecho clínico**

*Marque todas que se aplicam.*

- ☐ Coagulação intravascular disseminada
- ☐ Coma
- ☐ Disfunção cardíaca
- ☐ Disfunção hepática
- ☐ Disfunção renal
- ☐ Edema pulmonar
- ☐ Morte
- ☐ Reversão completa do quadro clínico
- ☐ Outro: .....

**13. Investigação do fenótipo através do "In vitro contracture test" (ICVT)**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

**14. Investigação do genótipo**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

**15. Ocorrência de episódios semelhantes em familiares de 1º grau**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

**16. Registo do doente no International North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS ([www.mhreg.org](http://www.mhreg.org))**

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

## Anexo VI

### Clinical Indicators for Use in Determining the Malignant Hyperthermia (MH) Raw

Process	Indicator	Points
I: Rigidity	• Generalized muscular rigidity (in absence of shivering due to hyperthermia, or during immediately following emergence from inhalational general anesthesia)	15
	• Masseter spasm shortly following succinylcholine administration	15
II: Muscle breakdown	• Elevated creatine kinase >20,000 IU after anesthetic that included succinylcholine	15
	• Elevated creatine kinase >10,000 IU after anesthetic without succinylcholine	15
	• Cola coloured urine in perioperative period	10
	• Myoglobin in urine >60 µg/L	5
	• Myoglobin in serum >170 µg/L	5
	• Blood/plasma/serum K <sup>+</sup> >6mEq/L (in absence of renal failure)	3
III: Respiratory acidosis	• P <sub>ETCO<sub>2</sub></sub> >55 mmHg with appropriately controlled ventilation	15
	• Arterial Pa <sub>CO<sub>2</sub></sub> >60 mmHg with appropriately controlled ventilation	15
	• P <sub>ETCO<sub>2</sub></sub> >60 mmHg with spontaneous ventilation	15
	• Arterial Pa <sub>CO<sub>2</sub></sub> >65 mmHg with spontaneous ventilation	15
	• Inappropriate hypercarbia (in anesthesiologist's judgement)	15
	• Inappropriate tachypnea	10
IV: Temperature increase	• Inappropriate rapid increase in temperature (in anesthesiologist's judgement)	15
	• Inappropriately increased temperature >38.8°C (101.8°F) in the perioperative period (in anesthesiologist's judgement)	10
V: Cardiac involvement	• Inappropriate sinus tachycardia	3
	• Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	3
VI: Family history (used to determine MH susceptibility)	• Positive MH family in relative of first degree* <sup>i</sup>	15
	• Positive MH family in relative not of first degree*	5
Other indicators that are not part of a single process**	• Arterial base excess more negative than -8 mEq/L	10
	• Arterial pH <7.25	10
	• Rapid reversal of MH signs of metabolic and/or respiratory acidosis with iv dantrolene	5
	• Positive MH family history together with another indicator from the patient's own anesthetic experience other than elevated resting serum creatine kinase*	10
	• Resting evaluated serum creatine kinase* (in a patient with a family history of MH)	10

**Retirado de** Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771-9.

\*These indicators should be used only for determining the MH susceptibility.

\*\*These should be added without regard to double-counting.